

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2003-530957
(P2003-530957A)

(43) 公表日 平成15年10月21日 (2003.10.21)

| | | | |
|---|------|----------------------------|------------|
| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマート* (参考) |
| A 6 1 F 2/02 | | A 6 1 F 2/02 | 4 C 0 8 1 |
| | 2/30 | 2/30 | 4 C 0 9 7 |
| A 6 1 L 27/00 | | A 6 1 L 27/00 | F |
| | | | W |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁) | | | |
| (21) 出願番号 特願2001-577881(P2001-577881) | | (71) 出願人 ザ オースビーディック ホスピタル | |
| (86) (22) 出願日 平成13年4月27日(2001.4.27) | | アメリカ合衆国 CA90007-2693 ロサ | |
| (85) 翻訳文提出日 平成14年10月25日(2002.10.25) | | ンゼルス サウス フラワー ストリート | |
| (86) 国際出願番号 P C T / U S 0 1 / 1 3 8 8 9 | | 2400 | |
| (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 8 0 7 7 8 | | (72) 発明者 マクロップ、ハリー、エイ。 | |
| (87) 国際公開日 平成13年11月1日(2001.11.1) | | アメリカ合衆国 CA90049 ロサンゼル | |
| (31) 優先権主張番号 6 0 / 2 0 0 , 5 2 5 | | ス ノース ボウリング グリーン ウェ | |
| (32) 優先日 平成12年4月27日(2000.4.27) | | イ 301 | |
| (33) 優先権主張国 米国 (U S) | | (72) 発明者 シェン、フウェン | |
| | | アメリカ合衆国 CA91789 ウォルナッ | |
| | | ト トレイルス エンド ロード 20308 | |
| | | (74) 代理人 弁理士 五十嵐 俊明 | |
| 最終頁に続 | | | |

(54) 【発明の名称】 人工関節用の耐酸化性及び耐摩耗性ポリエチレン及び該ポリエチレンの製造方法

(57) 【要約】

本発明は、耐酸化性インプラントを準備し；インプラントを架橋結合して耐摩耗性を改良するために標準滅菌放射量より高く約100Mradより低い放射量で前記耐酸化性インプラントに照射する、ステップを含み、耐酸化性インプラントは基準プリフォーム超高分子量ポリエチレンから機械加工されたインプラントより酸化に対して耐性の大きい、耐酸化性及び耐摩耗性ポリエチレンの作製方法及び該ポリエチレンから作製された医療用インプラントである。好ましくは、インプラントは関節ジョイントの部材、例えば、人工のヒップ（股）又は膝の関節のベアリング部材である。このような耐酸化性及び耐摩耗性ポリエチレン並びにインプラントも開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリエチレン製インプラントの耐摩耗性を改良する方法であって、

a) 耐酸化性インプラントを準備し；

b) 前記インプラントを架橋結合して耐摩耗性を改良するために標準滅菌放射量より高く約100Mradより低い放射量で前記耐酸化性インプラントに照射する、ステップを含み、

前記耐酸化性インプラントは基準プリフォーム超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)から機械加工されたインプラントより酸化に対して耐性が大きいことを特徴とする方法。

【請求項2】 前記ポリエチレンは超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)及び高分子量ポリエチレン(HMWPE)で構成される群から選択されることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記照射ステップは前記インプラントを滅菌もすることを特徴とする請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記照射はガンマ線照射によることを特徴とする請求項3に記載の方法。

【請求項5】 前記放射量は約5Mrad乃至約100Mradであることを特徴とする請求項3に記載の方法。

【請求項6】 前記放射量は約5Mrad乃至約25Mradであることを特徴とする請求項5に記載の方法。

【請求項7】 前記放射量は約5乃至約10Mradであることを特徴とする請求項6に記載の方法。

【請求項8】 前記インプラントは前記照射ステップ後に溶融又はアニールされないことを特徴とする請求項3に記載の方法。

【請求項9】 前記照射は低酸素条件下で行われることを特徴とする請求項3に記載の方法。

【請求項10】 前記耐酸化性インプラントはポリエチレン粉末から前記耐酸化性インプラントを直接モールディングすることにより形成されることを特徴

とする請求項2に記載の方法。

【請求項11】 前記耐酸化性ポリエチレンから前記耐酸化性インプラントを形成するステップを更に含むことを特徴とする請求項2に記載の方法。

【請求項12】 請求項11に記載の方法であって、耐酸化性ポリエチレンを作製するために、ポリエチレン粉末を溶融して作製されたポリエチレンを改質し、前記耐酸化性ポリエチレンから前記耐酸化性インプラントを機械加工又は直接モールディングするステップを更に含み、前記改質が、

(a) 耐酸化性ポリエチレン又はインプラントを形成するために、抗酸化剤を前記ポリエチレン粉末と混合し、前記ポリエチレン粉末を溶融するステップ；

(b) 耐酸化性ポリエチレン又はインプラントを作製するために、前記ポリエチレン粉末を、約10MPa又はそれ以上の圧力、約175°C又はそれ以上の温度、及び/又は、約30分又はそれ以上の時間の間溶融するステップ；

(c) 耐酸化性ポリエチレン又はインプラントを形成するために、前記ポリエチレン粉末を溶融し、該溶融されたポリエチレンを急速に冷却するステップ；

(d) 前記ポリエチレン粉末を低酸素環境において溶融するステップ；及び

(e) ポリエチレン粉末を容器内に配置し、(i) 前記ポリエチレン粉末と混合された空気を追い出すために不活性ガスを前記ポリエチレン粉末に流入させる工程；(ii) 前記ポリエチレン粉末と混合された空気を追い出すために不活性ガスを前記ポリエチレン粉末に流入させ、該空気が追い出された後に前記ポリエチレン粉末に前記不活性ガスを押し込むために十分な時間の間前記容器を不活性ガスで加圧し前記ポリエチレン粉末から空気を排出する工程；(iii) 前記ポリエチレン粉末に前記不活性ガスを押し込むために十分な時間の間前記容器を不活性ガスで加圧し前記ポリエチレン粉末から空気を排出する工程；(iv) 工程(i)、(ii)及び(iii)のいずれか1つの工程に続いて、前記ポリエチレン粉末に混合された又は吸着された酸素を抜き取るために十分な時間の間前記容器を減圧排気する工程；(v) 前記ポリエチレン粉末に混合された又は吸着された酸素を抜き取るために十分な時間の間前記容器を減圧排気する工程；(vi) 工程(i)、(ii)、(iii)、(iv)及び(v)のいずれか1つの工程の後低酸素環境において前記ポリエチレン粉末を溶融する工程、のいずれか1

工程を実行するステップ、
で構成されるステップ群から選択される1以上のステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項13】 約4インチ以下の直径の耐酸化性ポリエチレンを作製するためにポリエチレン粉末を溶融し、前記耐酸化性ポリエチレンから前記インプラントを機械加工するステップ、を更に含むことを特徴とする請求項2に記載の方法。

【請求項14】 前記耐酸化性ポリエチレンは約4インチ以下の直径であり、前記耐酸化性インプラントは前記耐酸化性ポリエチレンから機械加工されることを特徴とする請求項12に記載の方法。

【請求項15】 請求項1乃至14のいずれか1項に記載の方法により作製された耐摩耗性インプラント。

【請求項16】 ポリエチレンを含む整形外科材料の耐摩耗性を改良する方法であって、

(a) 耐酸化性ポリエチレンを準備し、

(b) 前記耐酸化性ポリエチレンに、該ポリエチレンが溶融又はアニールすることなく約5Mrad乃至100Mradの放射量で照射するステップを含み、前記耐酸化性ポリエチレンは基準プリフォーム超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)より酸化に対して耐性が大きく、前記放射はガンマ線放射又は電子ビーム放射によることを特徴とする方法。

【請求項17】 前記放射量は約5乃至約25Mradであることを特徴とする請求項16に記載の方法。

【請求項18】 前記放射量は約5乃至約10Mradであることを特徴とする請求項17に記載の方法。

【請求項19】 前記ポリエチレンは超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)及び高分子量ポリエチレン(HMWPE)で構成される群から選択されることを特徴とする請求項18に記載の方法。

【請求項20】 請求項14乃至19のいずれか1項に記載の方法に従って作製された、ポリエチレンを含む耐摩耗性の整形外科材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本出願は、2000年4月27日に出願された、“人工関節用の耐酸化性及び耐摩耗性ポリエチレン”と題する米国仮特許出願番号60/200525の一部継続出願である。

【0002】

【発明の属する技術分野】

本発明はポリエチレンに関する。本発明は、耐酸化性ポリエチレンを架橋結合(crosslinking)することにより、酸化劣化を招くことなくポリエチレンの耐摩耗性を向上させるための方法を開示する。本発明で開示されるポリエチレンは、医療用インプラント、例えば、関節カップ(関節臼)のような人工関節の構成部材、等の成型物の作製に有用である。

【0003】

【発明の背景】

超高分子量ポリエチレン(以下、“UHMWPE”という。)は、一般に人工ヒップ(股)関節のような補綴ジョイントの作製に使用される。インプラントを作製する従来の方法は、押し出されたUHMWPE又はブロック状にモールディングされたUHMWPEを機械加工するものである。また、機械加工に代えて、インプラントはUHMWPEから直接モールディングされる。インプラントは容器内に収容され、次に、放射、ガスプラズマ、又はエチレンオキシドで滅菌される。次いで、滅菌され容器内に収容されたインプラントは、販売され、外科医が患者の体内にインプラントを植え込むときに容器から取り出される。

【0004】

近年、人工ヒップジョイントにおけるUHMWPEの関節カップの摩耗が周囲の組織中に多くの微視的な摩耗粒子をもたらすことが徐々に明らかになってきている。これらの粒子に対する反応は、組織、特に補綴が固定された骨の炎症及び損傷を含む。その結果、補綴は疼痛を伴ってゆるくなり、交換しなければならない。

【0005】

UHMWPEソケット（人工臼蓋）の耐摩耗性を改良すること及びその結果、摩耗くずの生成割合が低減することは、人工関節（ジョイント）の有効な寿命を伸ばし、より若年の患者にとって好適使用が可能となる。従って、人工関節の耐摩耗性を改良するために、UHMWPEの物理的特性における多くの改善が提案されている。

【0006】

また、UHMWPE成分は、製造後に継続的に結晶化の増加を受け、他の物理的特性が変化することが知られている（例えば、リムナック、シー、エム、ら、J. Bone & Joint Surgery, 76-A (7) : 1052-1056 (1994) 参照。）。これらの変化は、滅菌照射に典型的に用いられるガンマ線放射による滅菌（“ガンマ線放射滅菌”）後に保管中の（インプラントされていない）補綴にさえ生じる。ガンマ線滅菌放射量についての工業規格は、2.5 Mrad ~ 4 Mradの間である。特に、3 ~ 3.5 Mradが用いられる。

【0007】

ガンマ線放射は、鎖切断、架橋結合、及び照射により形成されるフリーラジカルを含む酸化又は過酸化の進行過程を開始させる。これらの劣化的変化は、インプラントが浸潤されている関節液からの酸化により加速され得る。UHMWPEの照射後のエージング（経時変化）による酸化は、全ヒップ関節代替物の局部腐食、層間剥離及びひび割れに関連している。（ウォルシュ、エイチ、ら、" Factors that Determine the Oxidation Resistance of Molded 1900: Is it the Resin or the Molding "（成型された1900の耐酸化性を決定する因子：それは樹脂か成型か）と題される、米国フロリダ州オーランドで2000年3月12-15日に開催された整形外科研究学会（Orthopaedic Res. Soc.）第46回年次総会ポスターセッションーポリエチレンの543頁、第1文、以下、“上記ウォルシュ543頁”という。）。更に、多くの研究が示すように、UHMWPE成分の外気中でのガンマ線照射滅菌による酸化は、人工膝関節の層間剥離及びひび割れに関連している。（ナカシマ プロペラ株式会社 ナカシマ メディカル ディビジョンのモリ、エイ、ら、" Mechanical Behavior of UHMWPE When Mixed with Vitamin E "（ビタミンEと混合したときのUHMWPEの機械的作用）と題

される、カリフォルニア州サンフランシスコで2001年2月25-28日に開催された整形外科研究学会第47回年次総会でのちらし第1文、以下、“モリちらし”という。}。他の刊行物に、モリちは“明らかに、多くの研究プロジェクトを通じて、人工関節のベアリング表面として用いられる[UHMWPE]の摩耗の最も大きな原因は、空気中でのガンマ線(γ -ray)照射滅菌に伴う酸化劣化であることが、広く認められている。”旨を明示している(モリち、“Effects of Manufacturing Method and Condition on UHMWPE Wear”(UHMWPEの摩耗に対する製造方法及び条件の影響)と題される、2000年に開催されたバイオマテリアル学会(Society for Biomaterials)第6回国際バイオマテリアル総会議事録の1122頁、第1文、以下、“上記モリ1122頁”という。)

。

【0008】

従って、いくつかの企業は、UHMWPE成分の耐酸化性及びそのような耐摩耗性を改良するためにガンマ線放射滅菌の方法を改良してきた。例えば、UHMWPEの関節カップの場合、ガンマ線放射滅菌の間、不活性ガス(例えば、米国ニュージャージー州ラザフォードのストライカーオステオニクス・ハウメディカ、インク。)、部分減圧(例えば、米国ニュージャージー州ニューブルンスウィックのジョンソン&ジョンソン、インク。)のいずれか、又は酸素捕集剤を加えて(例えば、スイス国ビンターツールのズルザー、インク。)典型的には容器内に収容されている。これに代えて、照射滅菌により生成されるフリーラジカルを避けるためにガスプラズマ又はエチレンオキシドがインプラントの滅菌に使用される。

【0009】

更に、最近では、ある種のUHMWPEは酸化に対して特に耐性のあることが報告されている。1970年代から、ツインマー、インク。(米国インディアナ州ワースー)は、産業界で一般に“net-shaped molded UHMWPE”(網状にモールディングされたUHMWPE) (“direct-molded UHMWPE”(直接モールディングされたUHMWPE)としても知られる)として知られるUHMWPEを生産してきた。

【0010】

ウォルシュ、エイチ。らは、“直接モールディングによる1900樹脂で作製された部材は照射後のエージングに対して10年までの期間は耐性がある。更に、これらの直接モールディングされたデバイスは優れた臨床記録を有しており局部腐食、層間剥離及びひび割れについて著しく低い発生率を示し”、並びに、“直接モールディングによる1900樹脂で作製された部材は、酸化に対して唯一の耐性を有している。押し出し成型された1900バー（棒材）又は圧縮成型された1900シート（薄板材）から機械加工された部材は、同じ耐酸化性を示さない。また、表1から、4150樹脂の押し出し成型されたバー及び圧縮成型されたシートもまた照射後のエージングに対して影響されやすいことが明らかである。・・・（中略）表2は、直接モールディングによる4150又は1990樹脂いずれかは耐酸化性材料を提供することを示している。直接モールディングされた4150に使用された樹脂としては、押し出し成型されたバーに使用されたものと同じロットで、試料間の違いは、製造方法だけであった。”と報告している（上記ウォルシュ543頁、左欄、第1及び第2文及び右欄、第2及び第3段落）。

【0011】

酸化の速度は遅く、酸化の指標である密度値を0.95 g/cc以上上昇させるために、典型的には、照射後のエージングで5年（すなわち、棚上エージングの5年）かかるので、ウォルシュらはUHMWPEの5年の棚上エージングを模擬する加速エージングのプロトコル（規約）を報告している。（ウォルシュ、エイチ。エイ。ら、“A True, Reproducible Accelerated Aging Protocol To Mimic 5 Year Shelf Aging of UHMWPE”（UHMWPEの5年間の棚上エージングを模擬する真に再現可能な加速エージングプロトコル）と題される、米国フロリダ州オーランドで2000年3月12-15日に開催された整形外科研究学会第46回年次総会ポスターセッションーポリエチレン、542頁。以下、“上記ウォルシュ542頁”という。）。

【0012】

上記ウォルシュ542頁は、加速エージングプロトコルでエージングされたと

きに、HSS/PolyHi Solidur/Ticonaで押し出し成型された4150HPを用い機械加工された試料と比べ、600-800MPaの引張応力を付与するために4150HP粉末から直接モールディングした試料は酸化されていなかった旨報告している。

【0013】

他方、上記モリ1122頁には、(1)ラム(突き棒)でパーストックを押し出し成型したGUR 4150HPから機械加工された試料；(2) 45 kg f/cm^2 の圧縮圧力を用いGUR1150樹脂から従来の直接モールディングによる試料；及び(3) 200 kg f/cm^2 の圧縮圧力を用いGUR1150樹脂から従来の直接モールディングによる試料の比較が記載されている。モリらは、 45 kg f/cm^2 圧縮圧力で直接圧縮モールディングされた試料及びラム押し出し成型された試料が、 200 kg f/cm^2 で直接圧縮モールディングされた試料と比較して、非常に酸化が進むことを観察している。このように、モリらは、“一般に、直接圧縮モールディングされたUHMWPEは酸化に対して予期しない耐性を与える、ということが出来る。しかしながら、この研究で得られた成果は、一般的に認容された直接圧縮モールディング法を用いると、成型過程の不適切な条件が酸化に対する耐性を低下させる原因となることを明らかにしたことである。”(上記モリ1122頁、“議論”節の下最初の段落)。

【0014】

他の論文で、モリ、エイ。らは、(1)10MPaでUHMWPE粉末(GUR1020、Ticona)から直接モールディングされたUHMWPE試料、及び(2)同様に10MPaでGUR1020粉末とビタミンEとの混合物から直接モールディングされたUHMWPE試料の2つの群を比較した。モリらは、次いで空気中でガンマ線滅菌(2.5 Mrad と等価の 25 kGy)し、そして両群に加速エージング法を適用した。モリらは、UHMWPE粉末にビタミンEを添加すると、酸化に対する唯一の耐性を与え、初期の機械的特性を保持する旨を報告している(モリら、“Mechanical Behavior of UHMWPE When Mixed with Vitamin E”と題される、カリフォルニア州サンフランシスコで2001年2月25-28日に開催された整形外科研究学会第47回年次総会ポスターセッション

ンポリエチレンで発表の1017頁、以下、“上記モリ1017頁”という。
)。上記モリ1017頁の共著者エヌ・トミタは、彼のガンマ線照射したビタミンE含有試料が表面ひび割れや剥がれ落ちるような崩壊を生じないことをそれ以前に報告している。{トミタ、エヌ・ら、“Prevention of Fatigue Cracks in Ultrahigh Molecular Weight Polyethylene Joint Components by the Addition of Vitamin E”（ビタミンEの添加による超高分子量ポリエチレン関節部材における疲労クラックの防止）と題される、生医学材料研究誌（J. Biomed Mater Res）（応用生体材料）48：474-478（1999）}。

【0015】

モリらは、“最近、耐酸化性を改良するためにガンマ線又は電子ビーム照射後の架橋結合UHMWPEが開発されている。しかしながら、UHMWPEの架橋結合過程は入り組んでおり、照射により生成されたフリーラジカルを除去することは難しい。無害なビタミンEを添加することは、人工関節におけるUHMWPE部材の酸化劣化を防止し安定性を維持するために非常に簡単かつ極めて効果的な方法であると提案している。”（上記モリ1017、左欄から右欄にかけての段落。モリちらし、2番目及び3番目の最終文も参照）。

【0016】

【発明の要点】

本発明は、耐酸化性及び耐摩耗性ポリエチレンの作製及び選定の方法、並びに、該ポリエチレンから作製された医療用インプラントを提供する。好ましくは、インプラントは、補綴ジョイントの部材、例えば、人工のヒップ（股）、膝、又はその他の関節のベアリング部材である。このような耐酸化性及び耐摩耗性ポリエチレン並びにインプラントも開示されている。

【0017】

【発明の詳細な説明】

ここに開示された発明は、以前発表した研究成果及び特許出願を引用する。例として、それらは、科学論文、要約、ポスタ、チラシ及び特許を挙げることができる。上述した又は下記で述べる、これらの刊行物及び特許出願の全ては、各個別の刊行物又は特許出願が個々に特定された程度にここに参照され組み込まれる

【0018】

I. ポリエチレンの選定

本願で用いられる略語は以下の通りである：

| | |
|--------|---------------|
| PE | — ポリエチレン |
| UHMW | — 超高分子量 |
| UHMWPE | — 超高分子量ポリエチレン |
| HMW | — 高分子量 |
| HMWPE | — 高分子量ポリエチレン |

【0019】

本発明は一般にポリエチレンに関し、好ましくはHMWPE及びUHMWPEに関する。議論を平易にするために、以下の議論ではHMWPE及びUHMWPEをポリエチレンの例として用いるが、本発明は単にHMWPE及びUHMWPEに制限されるものではない。本発明はポリエチレン製の完成品（すなわち、最終製品）も示している。これらの完成品は医療用インプラントの例に制限されない。重ねていうが議論を平易にするために、以下の議論では関節カップを医療用インプラントの例として用いるが、本発明は単に関節カップに制限されるものではない。

【0020】

好ましいポリエチレンはHMWポリエチレン（HMWPE）及びUHMWポリエチレン（UHMWPE）である。HMWPEは約 10^5 g/モルからちょうど 10^6 g/モル以下の範囲の分子量を有している。UHMWPEは 10^6 g/モルと等しいか又はより高い分子量を有しており、好ましくは 10^6 g/モルから約 10^7 g/モルまでである。ポリエチレンは一般に約400,000 g/モルと約10,000,000 g/モルとの間である。

【0021】

インプラントに好ましいポリエチレンは耐摩耗性であり化学劣化に対する特異な耐性を有している。UHMWPEは、これらの特性が知られているように最も好ましいポリエチレンであり、全ヒップ補綴及び他の人工関節部材のための関節

カップを作製するために最近広く使用される。UHMWPEの例は約 $1 \sim 8 \times 10^6$ g/モルの範囲の分子量を有するものであり、その例としては：重量平均分子量 $5 \sim 6 \times 10^6$ g/モルを有するGUR4150又は4050（テキサス州リーグシティの現在ティコナとして知られているヘキストーセラニーズ コーポレーション）；重量平均分子量 $3 \sim 4 \times 10^6$ を有するGUR4130；重量平均分子量 $3 \sim 4 \times 10^6$ を有するGUR4120又は4020；分子量の重量平均 4×10^6 を有するRCH1000（ヘキストーセラニーズ コーポ.）及び $2 \sim 4 \times 10^6$ のHiFax1900（メリーランド州エルクトンのハイモント）が挙げられる。

【0022】

ティコナは世界最大の医療用グレードUHMWPEの生産企業である。歴史的に、インプラントを生産する企業はHIFAX1900、GUR4020、GUR4120及びGUR4150等のポリエチレンを関節カップの作製に使用していた。

【0023】

UHMWPEは商業的に2形態で入手可能であり、1つはステアリン酸カルシウムを含有するものであり他は含有しないものである。ステアリン酸カルシウムを含有するUHMWPEの例としてGUR4120、4130、4150及びRCH1000が挙げられる。ステアリン酸カルシウムを含有しないUHMWPEの例としてGUR1050（GUR4050としても知られる）、1020（GUR4020としても知られる）、及びHiFax1900が挙げられる。UHMWPEの両形態が本発明で用いられる“UHMWPE”の定義の範囲に含まれる。異なるUHMWPEの名称及び議論について、それらの名称及び製造者は、クルツ、エス. エム. ら、”Advances in the processing, sterilization, and crosslinking of ultra-high molecular weight polyethylene for total joint arthroplasty”（全関節形成用超高分子量ポリエチレンの加工、滅菌及び架橋結合の進歩）と題される、生体材料(Biomaterials) 20:1659-1688 (1999)（以下、“上記クルツら”という。）に挙げられている。

【0024】

ポリエチレンは一般に粉状、小片状、又は小球状のいずれかの形状で得ることができ、より大きな固体片にモールドイング又は押し出し成型することができる。この形状で、ポリエチレンは、通常、同義の“ポリエチレン粉末”、“ポリエチレンフレーク”及び“ポリエチレン樹脂”として入手可能である。議論を平易にするために、以下の議論では用語“ポリエチレン粉末”を用いる。従って、当業者は所望により本願（特許請求の範囲を含む）で議論される“ポリエチレン粉末”を粉状、小片状、又は小球状のいずれかの形状のポリエチレンと置き換えることができる。

【0025】

“網状モールドイング”及び“直接モールドイング”は、技術的に同義の用語として使用され、“網状にモールドされた”及び“直接モールドされた”も同様である。議論を平易にするために、本願では用語“直接モールドイング”及び“直接モールドされた”を用いる。いくつかの商業的に入手可能なポリエチレンインプラントは直接モールドイングにより作製される；すなわち、ポリエチレンインプラントは原料のポリエチレン粉末をモールド内に配置し、ポリエチレン粉末を溶融するために十分な加熱及び圧力を加えてインプラントの最終形状又は最小の仕上げ機械加工のみが必要なインプラントのほぼ最終形状とすることにより作製される。

【0026】

これに対し、過去30年以上人工関節に用いられたUHMWPE部材の多くは、直接モールドイングの代わりに、ラム押し出し成型バーストックから機械加工されたもの、又はモールドイングされたブロックから機械加工されたもののいずれかであった。従って、“プリフォーム（予備成形）UHMWPE”等の用語“プリフォームポリエチレン”は、本願ではインプラントを機械加工する開始材料として使用されるUHMWPEの意味で用いられる。このようなプリフォームUHMWPEはラム押し出し（“ラム押し出し成型UHMWPE”）としても知られる；及びUHMWPE粉末をバー、ロッド、シート、ブロック、板状等に成形するブロックモールドイングとしても知られる圧縮モールドイング（“ブロック状にモールドされたUHMWPE”）で強化される。従って、このようなプリフ

フォームUHMWPEの例として、押し出し成型UHMWPEバー、圧縮モールドされたUHMWPEブロック及びシートが挙げられるが、これらに制限されるものではない。

【0027】

用語“基準プリフォームUHMWPE”は従来のUHMWPE押し出しバー及び従来の圧縮モールドされたUHMWPEブロックを意味する。

【0028】

ポリエチレン（“耐酸化性ポリエチレン”、“耐酸化性HMWPE”、及び“耐酸化性UHMWPE”）に用いられるようなHMWPE及びUHMWPEを含む）に適用される用語“耐酸化性”は、例えば、ガンマ線源又は電子ビームの照射の間に誘発されるフリーラジカルに起因する酸化に対して、基準プリフォームUHMWPEより耐性のあるポリエチレンを意味する。耐酸化性のUHMWPEから作製されたインプラントは“耐酸化性インプラント”とも呼ばれる。

【0029】

発明者らの最新技術の理解によると、耐酸化性ポリエチレンの開発会社（上記発明の背景欄に既述）は、工業規格の2、5乃至4Mradの範囲内でガンマ線照射滅菌するときに、主に、酸化に対する耐性が機械的特性及び／又は耐摩耗性の劣化を低減させるという理由で、人工関節に耐酸化性ポリエチレンを使用してゐる。しかしながら、発明者らは、この製造方法が過去の典型的なガンマ線滅菌されたインプラントの製造方法以上に耐摩耗性を向上させず、多くの患者にとって、特に、年々人工関節を多数回交換しなければならない、より若年のより行動的な患者にとってほとんど受け入れ難いものと認識している。耐酸化性UHMWPEの幾人かの提唱者は、耐摩耗性を改良するために高レベルでの放射架橋結合の使用を批判的である。例えば、モリらは、“最近、耐酸化性を改良するためにガンマ線又は電子ビーム照射後、UHMWPEを架橋結合する技術が開発されてゐる。しかしながら、UHMWPEの架橋結合過程は入り組んでおり、照射により生成されたフリーラジカルを除去することは難しい。無害なビタミンEを添加することは、人工関節におけるUHMWPE部材の酸化劣化を防止し安定性を維持するために非常に簡単かつ極めて効果的な方法である。”と述べている。（上

記モリ1017、左欄から右欄にかけての段落。モリちらし、2番目及び3番目の最終文も参照)。

【0030】

他方、ポリエチレンの架橋結合は工業生産されたインプラントの耐摩耗性を改良することが知られている。発明者らは次のもののテストを実施した：(1) 過酸化物をUHMWPE粉末と混合した後直接カップ形状にモールドイングすることで化学的に作製された架橋結合関節カップ；(2) 従来の押し出し成型UHMWPEバーストックを3.3乃至100Mradの種々の放射量でガンマ線放射にさらし、残存フリーラジカルを消滅させる(すなわち、長期の酸化を最小にする)ためにUHMWPEバーを再溶融した後、従来の技術で機械加工することで作製されたガンマ線放射一架橋結合関節カップ。ヒップ(股)関節シミュレータテストでは、5百万サイクルにも亘って、両架橋結合カップは耐摩耗性が劇的に改善されることを示した。マケロップ、エイチ.ら、"Development of An Extremely Wear-Resistant Ultra High Molecular Weight Polyethylene for Total Hip Replacements" (全ヒップ代換部材用の高耐摩耗性超高分子量ポリエチレンの開発)と題される、整形外科研究学会誌17:157-167(1999)。ガンマ線又は電子ビームによる従来の工業的方法では、架橋結合及びそれによる耐摩耗性向上のために従来の押し出し成型UHMWPEバーストックに照射した後、残存フリーラジカルを消滅させる(すなわち、長期の酸化を最小にする)ためにUHMWPEバーストックを再溶融又はアニールし、続いてUHMWPEバーストックからインプラントを機械加工しており、インプラントシミュレータを用いた種々の研究については、例えば、エイチ.エイ.マケロップ、"Bearing Surfaces in Total Hip Replacements: State of the Art and Future Developments" (全ヒップ代換部材におけるベアリング表面：技術水準と将来の開発)と題される、AAOS Instructional Course Lectures、50:165-179(2001)；及び上記クルツら；及びマケロップ、エイチ.ら、"Development of An Extremely Wear-Resistant Ultra High Molecular Weight Polyethylene for Total Hip Replacements"、整形外科研究学会誌17:157-167(1999)に詳しい。

【0031】

本発明において、発明者らは、耐酸化性ポリエチレンから始めインプラントを従来通り滅菌用に典型的に用いられる放射量（すなわち、2.5～4 Mradの範囲以上）で生成される以上に架橋結合のレベルを増加させることで耐摩耗性を増加させれば、耐摩耗性を改良すると共に高い耐酸化性を有するインプラントを作製することが可能となり、インプラントを過去に適切とされていたものに比べてにより若年でより行動的な患者の使用に適合する、と認識している。従って、本発明は、プリフォームポリエチレンからのインプラント形成（例えば、機械加工）又は直接モールドニングのいずれかを含めて耐酸化性ポリエチレンからインプラントを作製し；好ましくは低酸素雰囲気、で、作製したインプラントを容器内に収容し、架橋結合のレベルを増加させるために、従来の放射滅菌で用いられる以上の範囲の放射量を容器内に収容したインプラントに施し、それによって、従来の放射滅菌で得られる以上の耐摩耗性を改善するものである。このように、本発明は耐酸化性インプラントを作製する方法、ポリエチレンを含む整形外科材料、及び従来の技術欄で開示した、上記著作者モリら、トミタら、及びウォルシュらにより記述された従来のポリエチレンより耐摩耗性の高いポリエチレンを提供する。

【0032】

本発明の方法は従来の方法を実行するより簡便かつ安価でもある。

【0033】

本発明では、フリーラジカルの存在にも拘わらず、ポリエチレンが酸化に対して高い耐性を有するように形成されるので、残存するフリーラジカルを消滅させるために放射架橋結合（例えば、アニール又は再溶融により）の間又は後にポリエチレンを溶融する必要はなく、このため作製過程を簡素化することができる。更に、本発明では、UHMWPEの再溶融又はアニールが要求されても、インプラントに過度のゆがみが生じるため、再溶融又はアニールすることができないインプラント等でも、直接モールドされたポリエチレン部材の使用が可能である。また、フリーラジカルの存在にも拘わらず耐酸化性ポリエチレンは耐酸化性を保持するので、本発明は、照射滅菌により生成されるフリーラジカルを除くために

最近用いられているガスプラズマやエチレンオキサイドより、部材を滅菌するガンマ線や電子ビームの使用を許容するという利点も有している。ある種のモジュールタイプのインプラントでは、インプラント部材間の界面に対してガスプラズマやエチレンオキサイドが低浸透のため、ガスプラズマやエチレンオキサイドが適していないので、照射滅菌が使用可能なことは更なる利点である。

【0034】

本発明の他の利点は耐摩耗性を改良するために完成インプラントの照射架橋結合及び照射滅菌が一つのステップで同時に行うことができる。このように、本発明の方法は従来の方法より簡便かつよりコスト効率が高い。

【0035】

以下に、本発明を更に詳細に記述する。

【0036】

III. 耐酸化性ポリエチレン

A. 方法A

発明者らは、UHMWPEの直接モールディングが押し出し成型バー又はモールディングされたブロックから機械加工された完成品より耐酸化性の大きい完成品を作製することをクレームする公報のあることに注目する。改良点は、より均一な圧力及び温度を直接モールディングの間に完成品に加えることである。

【0037】

この方法は商業的に入手可能な耐酸化性直接モールドされたインプラントで例示される（上記発明の背景欄に既述のツインマー、インク、から商業的に入手可能。）。

【0038】

しかしながら、モリ1122頁は、直接モールド（ 45 kgf/cm^2 圧力を使用）された試料は従来のラム押し出し成型バーストックから機械加工された試料より低い耐酸化性であることに注目している。これに反して、直接モールド（ 200 kgf/cm^2 圧力を使用）された試料は従来のラム押し出し成型バーストックから機械加工された試料より高い耐酸化性である。従って、モリらは、“一般に、直接圧縮モールディングされたUHMWPEは酸化に対して予期しない

耐性を与える、ということができる。しかしながら、この研究で得られた成果は、一般的に認容された直接圧縮モールディング法を用いると、成型過程の不適切な条件が酸化に対する耐性を低下させる原因となることを明らかにしたことであり。”と述べている（上記モリ1122頁、“議論”節の下）。

【0039】

上記モリ1122頁に記載された観点から、本発明では、耐酸化性インプラントを適切な条件で作製するために、方法Aが後述する方法Bの付加的改良点を有することが好ましい。発明者らは、モリ1122頁との関連で、当業者が所望の耐酸化性及び耐摩耗性ポリエチレン並びにインプラントを得ることを確実にするために、後述する試験及び選定過程欄に記載するルーチンテスト法を適用すべきであることにも注目する。

【0040】

2. 方法B

この方法Bは4つの態様を有し、それぞれは1つの改質を表す。方法Bでは、耐酸化性ポリエチレン又はインプラントとするために、それぞれの態様は単独、又は1以上の他の態様を組み合わせ、押し出し成型、ブロックモールディング、又は直接モールディングにより作製されたポリエチレンに適用することができる。従って、方法Bは方法A及び／又は方法Cに適用することができる。

【0041】

方法B：態様1

発明者らは、化学、高分子及び生物学の分野で知られるような、1つ以上の抗酸化剤（経済的及び効果的理由から、1つの抗酸化剤が好ましい）をポリエチレンに添加することでポリエチレンを耐酸化性とすることを実現した。用いることができる従来の抗酸化剤の例としてビタミンA、ビタミンC及びビタミンEが挙げられ；及び高分子の酸化を防止又は抑制するために用いられる一般的な抗酸化剤、例えば、フェノール、芳香族アミン、及びアルデヒド、ケトンを有するアミン及びアミノフェノールの塩及び縮合物、及びチオ化合物に分類されるものが挙げられるが、これらの例に制限されない。上述に分類される例としてパラフェニレンジアミン及びジアリルアミンが挙げられるが、これらに制限されるものでは

ない。

【0042】

本態様の応用例はUHMWPEの耐酸化性を改善するためにビタミンEを用いたモリら及びトミタらの研究に記載がある。(上記モリちらし、モリ1122頁、モリ1017頁、及びトミタら、生医学材料研究)

【0043】

方法B：態様2

本態様では、照射の間及びその後には生じる酸化量を減少させるために溶融（押し出し成型、ブロックモールドイング、又は直接モールドイングのいずれかで、例えば、固体バー、ブロック、ロッドシート又は直接モールドイングされたインプラントに）後のポリエチレンに存在する酸素量を減少させ又は除去しようとする。これは、例えば、粉末を適当な容器内に配置し粉末と混合された空気（酸素を含む）を追い出すために不活性ガスを粉末に流入させることで行われる。更に、粉末から空気が不活性ガスで追い出されたか否かのいずれにせよ、容器は不活性ガスで加圧され、粉末に不活性ガスを押し込むために加圧下に維持され、それにより粉末から空気（酸素を含む）を排出する。更に、粉末から空気が不活性ガスで追い出され及び／又は加圧されたか否かのいずれにせよ、容器は粉末と混合された及び／又は粉末中に吸着された酸素を抜き取るために、減圧排気され真空下に維持される。更に、前の工程の1以上が行われたか否かのいずれにせよ、粉末の溶融（押し出し成型、ブロックモールドイング又は直接モールドイングのいずれかによる）は、溶融過程の間に空気（酸素を含む）がポリエチレンに混入することを最低限にするために、不活性ガス雰囲気等の低酸素雰囲気で行われる。これらの工程は通常は排他的ではなく付加的であり、ポリエチレンインプラントが照射の間、及び使用前の保管中、及び生体内で使用中の耐酸化性をより大きくするように溶融された後、ポリエチレンに存在する酸素を低減させる。このようなポリエチレン又はインプラントは、真空又は不活性ガスでの保管に代えて、酸素吸着剤を加えるか又は従来の低酸素条件のいずれかで保管することができる。

【0044】

本態様の応用例として上記サンらの米国特許第5,414,049号に、“耐

酸化性を向上させた高分子材料製の医療用インプラントは、樹脂粉末を密閉容器に配置するステップを含む方法で形成される。酸素の大部分は、真空、酸素吸着剤のいずれか又は不活性ガスで追い出すことにより密閉容器から除去される。容器は、窒素、アルゴン、ヘリウム又はネオン等のガスで再加圧され長期間の保存が可能とされる。使用の際、樹脂はロッド又はパーストック等の高分子原料を作製するために低酸素雰囲気中で樹脂を溶融及び形成の両方を行う形成用のデバイスに移される。そして、医療用インプラントは、低酸素雰囲気の気密容器内に密閉されアニールされた原料から形成される。”旨が記載されている（サンらの米国特許第5,414,049号、“要約”節）。

【0045】

方法B：態様3

酸素のポリエチレン内への拡散は不十分に又は不完全に溶融されたポリエチレン粉末又はフレークの間の界面に沿って優先的に生じることが示されているので、本態様ではポリエチレン粉末をよりよく溶融するために、従来と比べてより高い圧力、より高い温度、及び/又はより長い時間の間、ポリエチレン粉末を溶融する。例えば、上記モリ1122頁、参照。方法Bの本態様では、圧力は好ましくは約10MPa以上、及びより好ましくは約14MPa以上；温度は好ましくは約175°C以上、及びより好ましくは約200°C以上；時間は好ましくは約30分間以上、及びより好ましくは約1時間以上である。

【0046】

本態様の応用例としては、上記モリ1122頁に、 200 kg f/cm^2 の高めた圧縮圧力下でGUR1150樹脂から従来の直接モールディングされた試料は 45 kg f/cm^2 の圧縮圧力下で作製されたものと比較して酸化指数が改善されることが示されている。発明者らは、 45 kg f/cm^2 （約4.4MPa）が従来のモールディング圧力の範囲の下限であり、より重要なことは、 200 kg f/cm^2 （約19.6MPa）が従来のモールディング圧力より高いことに注目している。

【0047】

ポリエチレンを溶融するために、高めた温度、高めた圧力、及びより長い時間

を用いることは、後述する方法Cで更に詳細に議論するように、イングランドらの米国特許第5,466,530号及び5,505,984号にも記載がある。

【0048】

方法B：態様4

ポリエチレンが照射されるとき、照射はフリーラジカルを生成させる。非晶領域に存在するフリーラジカルは速やかに架橋結合又は酸化する。従って、照射が低酸素雰囲気で行われると、非晶領域のフリーラジカルは酸素欠乏のため酸化する代わりに速やかに架橋結合する傾向を示す。照射後に架橋結合又は酸化していないフリーラジカルは先ずポリエチレンの結晶領域に捕捉される。時間をかけて、これらの残留フリーラジカルは非晶領域に移動する。インプラントが照射後に低酸素雰囲気から移動されると、これらの残留ラジカルが非晶領域に拡散した酸素分子と衝突し酸化が生じる。それ故、結晶性ポリエチレンの割合がより低いものであれば、比例してフリーラジカルがより少なくなり、それ故、長期の酸化もより低減する。

【0049】

従って、方法Bの本態様では結晶性ポリエチレンの割合を低減させ次には照射後のポリエチレンの残留フリーラジカルも低減させ、次には長期の酸化も低減させようとする。ポリエチレンの結晶化度を低減させるための方法として加熱され溶融された後ポリエチレンをクエンチ（すなわち、急速冷却）することが挙げられ、急速冷却されたポリエチレンではより低い結晶化度の結果となるが、この方法に制限されない。

【0050】

本態様の応用例は後述する実施例1に記載するように、170°C、7.5 MPaのラム圧力で2時間モールドイングし溶融したUHMWPE試料を、加圧から開放し液体窒素浴中で非常に急速に冷却する（“quenched”）。

【0051】

本態様の他の応用例としては上記ウォルシュ543頁に、直接モールドされたUHMWPEサンプルは押し出し成型バー又は圧縮モールドされたシートから機械加工されたサンプルより耐酸化性が高い旨が報告されている。UHMWPEサ

ンプルの直接モールディングは8.1 MPa、165°C及び175°C/分より大きな冷却速度("quenching")で行われる。上記ウォルシュ542頁は、600-800 MPaの引張応力を付与するためにUHMWPE粉末4150HPから直接モールドされた試料が耐酸化性である旨も報告している。

【0052】

ブルスタイン及びリー、"Process for Producing Ultra-High Molecular Weight Low Modulus Polyethylene Shaped Articles Via Controlled Pressure and Temperature and Compositions and Articles Produced Therefrom" (超高分子量低引張応力ポリエチレンで形成された製品を、制御された圧力及び温度で作製する方法及び組成物及び作製された製品)と題される、米国特許第5,721,334号は、1998年2月24日に発行された。特許の共同発明者(ステファン・リー)は上記ウォルシュ542頁の共同著者でもある。特許は、その方法で作製されたUHMWPE製品は全膝関節、補綴ヒップ関節カップ及び人体の他の関節を代替する他の補綴形状物のベアリング表面として有用であることに注目している。重要なことは、特許はその方法が耐酸化性UHMWPEを製造することを開示していないことである。しかしながら、特許は急速冷却する第5ステップを含む5つのステップの直接モールディング法を開示している。その方法は以下のように記載されている："1. UHMWPE粉末でモールドを満たす；2. ピストンでモールドを覆う；3. モールドの温度を上げ・・・(中略)同時に加圧しながら・・・(中略)モールド及び内容物に；4. 圧力及び温度を保持し・・・(中略)；5. モールドをモールディング圧力、モールディング圧力より低い圧力、又は外部から加圧されない条件下のいずれかで保持しながら、約4度乃至約175度摂氏/分の間の速度で、モールドされた部分の温度を完全に又は部分的に低下させる。モールドされた部分の温度の低下は、水や空気等の適切な冷却媒体と接触させることによりその部分を直接冷却すること、又はモールドを冷却することのいずれかで行われる。"(上記米国特許第5,721,334号、"発明の要約"、第2段落。)。発明者らは、この特許の第5ステップの急速冷却速度(約175度摂氏/分)は、上記ウォルシュ543頁(175°C/分より大きい)と重なること；及び特許されたUHMWPEで形成した製品の引張応

力（弾性引張応力約500MPa—約800MPa）は、上記ウォルシュ542頁（600MPa—800MPaの引張応力）と重なることに注目している。この観点から、発明者らは特許の方法を耐酸化性UHMWPEインプラントの作製に用いることができると確信している。この方法を実行するための詳細及びパラメータの好ましい範囲は、当業者にUHMWPEインプラントを作製することを可能とさせるために、特許に記載されている。当業者はそれらのインプラントが耐酸化性であるかを決定するために特許の方法で作製されたUHMWPEインプラントを、後述する試験及び選定過程欄に記載するルーチンテスト法でテストすることができる。

【0053】

3. 方法C

発明者らは、ポリエチレン粉末がUHMWPEブロックの従来のサイズより小さくモールドされると、小さくモールドされたポリエチレンは、より均一な圧力及び温度を直接モルディングの間に完成品に与えることで耐酸化性が改良されることも認識している。小さくモールドされたポリエチレンは直径で約4インチ以下であることが好ましく、より好ましくは直径で約0.5インチから約4インチまでである。

【0054】

方法Cの応用例は、イングランドら、"Biocompatible Components Fabricated from A Substantially Consolidated Stock of Material"（十分に固められたストック材料から作製された生体適合性部材）と題される、米国特許第5,466,530号（1995年11月14日発行）及び"Method for Forming Biocompatible Components Using An Isostatic Press"（均衡プレスを用いる生体適合性部材の作製方法）と題される、第5,505,984号（1996年4月9日発行）、に記載がある。特許権者は、耐摩耗性UHMWPEで生体適合性部材を作製するその方法が、耐酸化性部材も作製することを認識していないけれども、発明者らはその方法で耐酸化性部材を作製ことができると確信している。従って、特許の方法はインプラントの作製に適用することができ、それらのインプラントは後述する試験及び選定過程欄に開示した方法に従い、耐酸化性イン

プラントを選定するためにテストする。発明者らの確信は：（１）特許の方法は、モールドされたUHMWPEが従来のUHMWPEのモールドされたブロックより小さいサイズ、例えば、1.5インチ直径乃至4インチ直径である点で、本願の方法Cの基準と一致すること；及び（２）その方法（高温均衡ステップの間）はUHMWPEを溶融するために、発明者らの上述した方法B、態様3の好ましい条件より、高くした圧力、温度及びより長い時間を用いることの事実に基づいている。

【0055】

イングランドらの方法は、UHMWPE粉末を第1の容器に封入し第1の容器を低温均衡圧力処理して粉末から不完全に固められたストックを形成することを含む。その不完全に固められたストックは第1の容器から取り出され第2の容器に配置され高温均衡プレス機で高温均衡圧力処理される。高温均衡圧力処理は不完全に固められたストックから比較的完全に固められたストックを形成する。比較的完全に固められたストックはインプラントに機械加工される。固められたストックのサイズに関して、特許は：“例えば、4インチのような、より大きい直径で完全に固められたストックでは十分に強化するのに概してより多くの時間を要するけれども、より小さい直径（例えば、1 1/2インチ）で完全に固められたストックでは、十分に密に固めるのに概してほとんど時間を要しない。”と述べている（米国特許第5,466,530号、“好ましい態様の詳細な説明”の下、段落26）。高温均衡圧力処理は約365度華氏から約420度華氏までで行われる。高温均衡プレス機がおよそ365度摂氏に達したとき、1～2時間の間に圧力も好ましくは約7,500から約10,000 psiまでの間（すなわち、約52～約69 MPaの間）に高められる。更に詳細な方法及びパラメータの好ましい範囲はその特許に記載されている。

【0056】

IV. 照射ステップ

耐酸化性ポリエチレンインプラントは本発明で開示した放射量を適用する以外は技術的に知られる従来の方法を用いて照射される。従来の照射法の例は本願で述べた参考文献に記載されているが、それらに制限されない。ポリエチレンイン

プラントに適用される工業的な従来の照射法の総説については、上記エイチ・エイ・マクロップ、AAOS Instructional Course Lectures、50:165-179 (2001)、及び上記クルツら、に詳しい。

【0057】

照射中及び照射後におけるインプラントの表面層の酸化を最低限にするために、インプラントは好ましくは低酸素雰囲気、例えば、真空下；窒素、ヘリウム、又はアルゴン等の不活性ガス中；又は酸素捕集剤を加えて容器内に収容される。そのような低酸素雰囲気で容器内に収容するための既知の方法は、上述した発明の背景欄に記載の各社で使用されるような方法が用いられる。

【0058】

架橋結合するための照射及び滅菌するための照射ステップは別々（いずれか一方が他方より先）に行われてもよい。しかしながら、効率の理由のため、好ましくは容器内に収容されたインプラントはその耐摩耗性を改良するためにインプラントを滅菌と架橋結合とを同時に行う放射源にさらされる。従来の放射が用いられ、その例としてガンマ線放射又は電子ビーム放射が挙げられるが、これらに制限されない。好ましい放射はガンマ線による放射である。上述議論したように、本発明で開示した放射量を適用する以外は従来の照射法が用いられる。ガンマ線放射又は電子ビーム放射で誘導されるポリエチレンの架橋結合に匹敵する量は、比較的低い摩耗度合いをもたらすことが報告されている（報告の概観については、例えば、エイチ・エイ・マクロップ、“Bearing Surfaces in Total Hip Replacements: State of Art and Future Developments”と題される、AAOS Instructional Course Lectures、50:165-179 (2001)；及び上記クルツら、を参照する）。

【0059】

ポリエチレンの耐摩耗性は放射-誘導架橋結合レベルの増大に伴い改良されることが知られているので、放射量はポリエチレン部材を単に滅菌するために典型的に用いられる2.5乃至4 Mradsの範囲より高くする。

【0060】

照射量は好ましくは約5から約100 Mradまでとする。UHMWPEの場

合、放射量はより好ましくは約5から約25Mradまでとし、最も好ましくは約5から約10Mradまでとする。この最も好ましい範囲は耐摩耗性を改良すること及び他の重要な物理的性質の劣化を最低限にすることの間の適正なバランスを達成することに基づいている。後述するV. 試験及び選定過程欄で更に議論するように、これらの範囲は他のポリエチレンについては開始時の範囲として用いてもよい。

【0061】

他方、摩耗の低減を第1と考え、他の物理的性質は第2と考えるなら、上述で規定した最も好ましい範囲（例えば、5～10Mrad）より高い放射量が適切である。もし物理的性質及びそれらと耐摩耗性とのバランスを考えるなら、後述する更なる教示に従い放射量を変えてもよい。最適な放射量は好ましくは最終製品のベアリング表面レベルで受ける放射量に基づいている。

【0062】

上述した放射量の範囲を基準とする代わりに、架橋結合の適切な量は、膨潤度、ゲル含量、又は照射後の架橋結合間の分子量に基づいて決定される。この代替は、1998年1月15日に発行されたオーソピーディック ホスピタルらの“Crosslinking of Polyethylene for Low Wear Using Radiation and Thermal Treatments”（照射及び熱処理を用いる低摩耗性のためのポリエチレンの架橋結合）と題される、WO98/01085で出願人の見出したこと、及び上記マケロップ、エイチ。ら、整形外科研究学会誌17:157-167（1999）に記載の、これらの物理的パラメータが好ましい範囲にあるUHMWPEから作製された関節カップは摩耗性を低減させるか又は検出できないことに基づいている。これらの物理的パラメータの範囲は好ましくは以下の1以上を含んでいる：約1.7～約3.6の間の膨潤度；約400g/モル～約3,500g/モルの間の架橋結合間分子量；及び約95%～約99%の間のゲル含量。好ましいポリエチレン又は最終製品は上述した特性の1以上、好ましくは全て、を有している。

【0063】

これらのパラメータは、耐摩耗性の改良と、ポリエチレンの強力又は剛性等の他の所望の物理的又は化学的特性とをバランスした望ましい放射量を決定するた

めにWO98/01085号の発明の第2態様に記載された方法（しかし、上記WO98/01085号のアニール又は再溶融は欠落）を適用する出発点として用いてもよい。

【0064】

上述した考察は以下の節で更に議論される。

【0065】

V. 試験及び選定過程

発明者らは、ポリエチレンインプラントの製造者等の異なるユーザが耐酸化性、耐摩耗性、及び他の重要な機械的特性（耐疲労性、等）の許容できる組み合わせに関して異なる基準を持っており、所定のユーザ又は製造者ではインプラントのタイプが違うためにこれらの基準が異なることを認識している。それにも関わらず、ここでの議論から、本発明を適用する当業者は耐酸化性、耐摩耗性及び他の機械的特性を測定する確立された方法をこれらの特性がそれぞれの基準を満たすかどうかを決定するために如何にして用いるかを知ることができる。

【0066】

すなわち、当業者は本発明で開示された方法をポリエチレンの候補作製のために用いることができ、又は当業者はポリエチレンの種類を候補として選定することができ、当業者が所望する特性を満たす本発明の改良された耐酸化性及び耐摩耗性のポリエチレン及び該ポリエチレンから作製されたインプラントを選択するために以下のルーチンテストを適用することができる。

【0067】

以下に、当業者が使用可能な制限のないルーチン選択ステップの例を示す。当業者はポリエチレンの種類（“未改質ポリエチレン”）を候補として選定することができ又は、ポリエチレンを改質すること（“改質ポリエチレン”）を希望すれば、ポリエチレンの耐酸化性を増加させるために上記（方法A、B、及びCに既述した）ステップの1以上を選定することができる。これらのステップは、ほとんどの部分については、ポリエチレンの耐酸化性を改善するための能力において非排他的及び付加的である。ポリエチレン（当業者の所望により改質されたか未改質かのいずれかにせよ）は、技術的に知られる方法に従いその耐酸化性について

てルーチンでテストする。例えば、後述する実施例1に記載するように、架橋結合を所望のレベルとするためにポリエチレンに照射しそれに続いて棚上エージングする、又は加速エージングするために空気（又は、所望であれば、加圧した酸素）中で延長された時間の間高温にさらし得られた酸化のレベルを測定する。加速エージングの適切な方法は技術的に知られ、例えば、サンフォード、ダブリュ・エム。ら、"Accelerated oxidative aging testing of UHMWPE"（UHMWPEの酸化の加速エージングテスト）と題される、整形外科研究学会第41回年次総会議事録119頁（1995）；サン、ディー。シー。ら、"A simple accelerated aging method for simulations of long-term oxidative effects in UHMWPE implants"（UHMWPEインプラントにおける長期間の酸化の影響をシミュレーションするための簡単な加速エージング方法）と題される、整形外科研究学会第42回年次総会493頁（1996）；及び上記ウォルシュ542頁、に記載されている。

【0068】

結果として生じるポリエチレンの酸化の量は、例えば、シェン、エフ。ダブリュ。ら、"Potential Errors In FTIR Measurement of Oxidation in Ultrahigh Molecular Weight Polyethylene Implants"（超高分子量ポリエチレンインプラントの酸化のFTIR測定における潜在的誤差）と題される、生医学材料研究誌、応用生体材料誌（J. Applied Biomaterials）、48（93）、203-210（1999）に記載されているように、例えば、ポリエチレン試料をセグメントに切断しフーリエ変換赤外分光法を用いて表面及び表面下で酸化のレベルを測定することにより、又は上記ウォルシュ542頁及び543頁に記載されているように、サンプル内の深さの関数として密度を測定することにより、測定される。これはいくつかの直接モルディングされたポリエチレンは耐酸性ではないかもしれないという、上記モリ1122の結果の観点からの的を得ている。

【0069】

上述議論したように、UHMWPEの耐摩耗性は架橋結合の増加に伴い増加する（例えば、上記マケロップ、エイチ。ら、整形外科研究学会誌17:157-167（1999）、参照）。上述議論したように、本発明では、UHMWPE

を架橋結合する照射の量は約5から約100Mradまでであり、好ましくは約5から約25Mradまでであり、最も好ましくは約5から約10Mradまでである。従って、当業者はこれらの範囲をUHMWPEのための照射ステップの出発点として用いてもよい。架橋結合のレベルと耐摩耗性との量的な関係はUHMWPE以外のポリエチレンでは異なり、候補としたポリエチレンを放射量の範囲、好ましくは約5から約100Mradまでの間でさらし放射量-摩耗性の関係を調べるためにそれぞれについて適切な摩耗性テストを行うことにより決定される。

【0070】

サンドスラリー (sand slurry) 法、ピン-オン-ディスク (pin-on-disk) 法及びインプラントシミュレータテストのような従来の摩耗性テストはポリエチレン試料の耐摩耗性テストに用いられる。好ましくは、インプラントはポリエチレンから直接モールディングされ又は機械加工され、耐摩耗性は架橋結合のレベルの関数として、テストされる特定のインプラントに適切なシミュレータでインプラントを実験室的に摩耗シミュレーションすることで決定される。例えば、多くの従来既知のシミュレータが用いられる。例えば、医療用関節カップインプラントのようなヒップ関節用インプラントのベアリング表面は、上記マケロップ、エイチ、ら、整形外科研究学会誌 17: 157-167 (1999) に記載されたヒップシミュレータでテストされる。同様に、膝シミュレータはデスジャーディン、ジェイ、ビー、ら、"The Use Of A Force-Control Dynamic Knee Simulator To Quantify The Mechanical Performance Of A Total Knee Replacement Design, During Functional Activity" (全膝代替設計の機能的な活動の間の機械的特性を定量するための力制御動的膝シミュレータの利用) と題される、J. Biomechanic 33 (10): 1231-1242 (2000) に記載されている。シミュレータを含む摩耗及び酸化の研究の総説については、例えば、上記クルツら、に詳しい。

【0071】

更に、架橋結合はひび割れ堅固性等の他の機械的特性を低下させるので、放射量一応答関係は種々のレベルで架橋結合された試料で、例えば、発行済みの米国特

料試験協会標準 (ASTM) に記載された特徴的な機械的特性の適切な確立されたテストを行うことによりこれらの特性について十分に調べられる。

【0072】

上述したように、耐酸化性、耐摩耗性及び他の機械的特性の間の最適なバランスのための基準は異なるユーザ及び製造者の間、及び所定の製造者又はユーザでの、膝ジョイントと比較したヒップジョイントのようなインプラントのタイプの間で変わる。それにもかかわらず、適切な量の耐酸化性、耐摩耗性及び他の機械的特性を有するポリエチレンを製造するための準備パラメータの最適な値は上述したようにしてルーチ的に決定され、要求される試料及びテストの数は確立された実験計画法 (DOE) の統計的手法の応用により最低限とされる。

【0073】

本発明を記載してきたが、以下の実施例は本発明を例証し支持するために記載され、本発明の範囲を制限するものとして解釈されるものではない。

【0074】

【実施例】

実施例 1

ガンマ線照射した超高分子量ポリエチレンの酸化
方法及び材料

重量平均分子量およそ 6×10^6 の医療用グレード UHMWPE の原料粉末、GUR 415 (米国テキサス州のヘキスト) は、そのまま用いた。以下の過程に従い試料を圧縮モールドした。UHMWPE の原料粉末をアルミニウム箔で被覆された 2 枚のステンレス鋼製平板の間の厚さ 1 mm の円形金型 (5 cm 内径) に配置した。プレス機を 170°C に予備加熱し UHMWPE を 2 時間 170°C 及び 7.5 MPa のラム圧力を金型及びポリエチレンにかけて圧縮モールドした。2 時間後、圧力を 15 MPa に増加し試料を圧力下で室温まで徐冷却した。

【0075】

これに代えて、急速冷却し結晶化した UHMWPE については、 170°C 及び 7.5 MPa のラム圧力で 2 時間モールドし溶融した試料を圧力から開

放し液体窒素浴中で非常に急速に冷却（“クエンチ”）した。試料を空気中室温で約3.4 Mradの平均放射量でガンマ線滅菌した。

【0076】

UHMWPEの特性をガンマ線滅菌の前及び直後に分析した。ガンマ線滅菌した試料の一式は周囲の空気中で約6.5年間棚上にて保管した。

【0077】

ガンマ線滅菌したUHMWPE又はガンマ線滅菌していないUHMWPEの熱特性を示差走査熱量分析法で分析した。約6-9 mgに計量した試料を示差走査熱量計（パーキン・エルマ、DSC-4）にて50°Cから10°C/分で170°Cまで加熱した。融点（melting temperature）は溶融の吸熱ピークから同定した。温度及び溶融熱の校正のためにインジウムを用いた。結晶化度はUHMWPEサンプルの溶融熱を理想的なポリエチレン結晶の溶融熱（292 J/g）で除算することで算出した。

【0078】

照射されたUHMWPEの架橋結合の程度は材料の膨潤比から評価した。およそ1 mm厚、約0.4 gに計量されたシートを、照射試料から裁断し、酸化を防止するために0.5重量%の抗酸化剤（2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール）を添加したp-キシレン中で72時間煮沸することによりゾル分画を抽出した。抽出後、ゲルを新しいp-キシレンに移し120°Cで2時間平衡化した。膨潤したゲルを速やかに計量ボトルに移し、カバーし、計量した。データは5回の測定の平均とした。試料を次にアセトンに浸漬し真空乾燥機内で60°Cにて一定重量となるまで乾燥させた。膨潤したゲルの重量を、抽出し乾燥させたゲルの重量で除算することで膨潤比を算出し、抽出し乾燥させた重量の初期の抽出していないサンプルの重量に対する比からゲル含量を決定した。フローリ及びレーナの理論 {シェンら、高分子科学誌 (J. Polym. Sci.)、高分子物理学誌 (Polym. Phys.)、34:1063-1077 (1996)} に従い、膨潤比を用いて網状鎖密度、架橋結合間の数平均分子量及び架橋結合密度を算出した。

【0079】

ガンマ線滅菌し棚上エージングしたUHMWPEの酸化はフーリエ変換赤外分光法 (FTIR) で評価した。棚上エージングしたUHMWPEのセグメントをポリ (メチルメタクリレート) (PMMA) 中に埋植し200ミクロン (μm) 厚の薄片に切断した。酸化測定は顕微鏡 (米国コネチカット州のスペクトラテック、インク. のスペクトラテック アイアール プラン) を備えた透過型 (transmission) FTIR (米国ウィスコンシン州のマットソン ジェネシスII) を用いて行った。測定は $0.1 \times 0.1 \text{ mm}$ の窓 (window) を用いて行い、表面で開始し100ミクロンステップで厚さ方向に移動させ、 16 cm^{-1} の分解能で64回の走査を合計した。酸化は 1717 cm^{-1} のカルボニル吸収の高さを 2022 cm^{-1} の基準ピークの高さで除算することで算出した。

【0080】

結果及び議論

熱特性、膨潤比及びゲル含量を表1に示す。

【0081】

【表1】

| UHMWPE の型 | 最大融点 ($^{\circ}\text{C}$) | | 結晶化度 (%) | | 膨潤比 | 架橋結合間の 数平均分子量 (g/mol) | ゲル含量 (%) |
|--------------|--------------------------------|----------|-------------|----------|----------|-----------------------------|-------------|
| | 照射 なし | 照射 あり | 照射 なし | 照射 あり | 照射 あり | 照射あり | 照射 あり |
| 徐冷却 | 132.6 | 135 | 49.2 | 55.8 | 8.4 | 21,753 | 70.8 |
| 急速冷却 | 129.3 | 130 | 44.2 | 49.8 | 6.0 | 10,952 | 76.7 |

【0082】

ガンマ線滅菌し棚上エージングしたUHMWPEの酸化プロファイルを図1に示す。図1に示すように、急速冷却したUHMWPEは徐冷却したUHMWPEと比較して、最大酸化の約57%の減少を伴い、改良された耐酸化性を示した。

【0083】

上述した発明は、明快及び理解の目的のために例証及び実施例を通してある程度詳細に記載したけれども、当業者の技術でなされる種々の変更及び変化は、添付された特許請求の範囲内と考えられることは明らかである。ここに示した基本

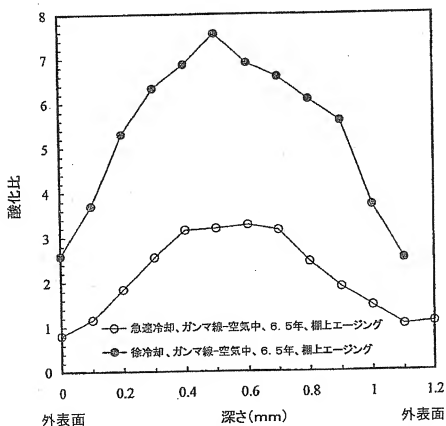
発明の明らかな変化を考慮する将来の技術的な進歩もまた特許請求の範囲内である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は徐冷却及び急速冷却して結晶化したUHMWPEを空气中3.4Mradの平均放射量でガンマ線放射滅菌し、続いて空气中室温で約6.5年間保管したものの酸化プロファイルを図示している。

【図1】



【國際調查報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US01/13839 |
|---|---|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(C) : A61F 7/02, 2/30; A61L 2/08, 27/00, 31/00; B01J 19/08; C08J 3/28; C08F 110/02. US CL : 422/23, 24, 40; 522/161, 912; 523/113, 115; 526/352, 936; 623/11.11, 18.11, 20.14, 22.11, 22.15, 22.21. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 422/23, 24, 40; 522/161, 912; 523/113, 115; 526/352, 936; 623/11.11, 18.11, 20.14, 22.11, 22.15, 22.21. Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | US 5,753,182 A (HUGHES) 19 May 1998, Abstract, column 3, lines 12-44, column 5, lines 17-59. | 1-20 |
| Y | US 5,414,049 A (SUN ET AL.) 09 May 1995, Abstract, column 6, lines 18-21, lines 42-51, column 7, lines 9-44. | 1-20 |
| Y | US 5,834,411 A (SHALABY ET AL.) 20 October 1998, Abstract, column 2, lines 22-27 and lines 45-50, column 3, lines 1-18, and column 6, lines 1-23. | 1-20 |
| Y | WO 98/14223 A1 (E.L. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 09 April 1998, Abstract, page 8, line 23, to page 9, line 6. | 1-20 |
| Y | US 5,721,334 A (BURSTEIN ET AL.) 24 February 1998, Abstract, Example 1 and Experiment II. | 1-20 |
| Y | WO 98/01083 A1 (THE ORTHOPAEDIC HOSPITAL) 15 January 1998, page 29, lines 48-52, page 33, lines 30-32, Examples 2-7. | 1-20 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: | | |
| "A" | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" |
| "E" | earliest application or patent published on or after the international filing date | "X" |
| "I" | document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the prior art of another document or other special reasons (as specified) | "Y" |
| "P" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "X" |
| "T" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "A" |
| later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 13 July 2001 (13.07.2001) | | Date of mailing of the international search report 02 AUG 2001 |
| Name and mailing address of the ISA/US United States of America Box PCT Washington, D.C. 20540 Facsimile No. (703) 305-3230 | | Authorized officer Susan W. Berman Telephone No. 703 305 0661 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US01/13639

Continuation of B, FIELDS SEARCHED Item 3:
US PATENTS, DERWENT, EPO, JPO: MEDICAL OR PROSTHETIC IMPLANT, WEAR AND OXIDATION RESISTANCE,
IRRADIATION, GAMMA RADIATION, CROSSLINK, POLYETHYLENE, UHMWPE, HMWPE.

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

Fターム(参考) 4C081 AA14 AB04 AB05 BB08 CA021
CB011 CC06 DA01 DA11
EA03
4C097 AA03 BB01 CC05 DD02 EE02
MM03 MM04 SC08 SC09